Aus der dermatologischen Poliklinik der Universität München
Direktor: Geheimrat Professor Dr. v. Zumbusch

Über einen pigmentierten Naevus der Mundschleimhaut.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung
der Doktorwürde der gesamten Medizin
verfasst
und einer hohen medizinischen Fakultät
der
Bayer. Ludwig-Maximilians-Universität
zu München

vorgelegt von
Saki Ahmed Elbeheri
aus Kairo, Ägypten.

München 1929

Druck der Salesianischen Offizin.

Referent:
Universitätsprofessor Dr. Siemens.

Seiner Exzellenz Ahmed Ihsan Bey am königlichen ägyptischen Hofe in dankbarer Anerkennung gewidmet.

A Son Excellence Ahmed Ihsan Bey à la Cour Royale Egyptienne dédié avec reconnaissance.

Die pigmentierten und zellulären Naevi der Haut sind ausserordentlich häufige Gebilde, wenigstens wenn man die Lentigines mit einbezieht. Kein Mensch ist davon frei. Auf der Schleimhaut werden sie aber ausserordentlich selten angetroffen.

In der Schleimhaut des Mundes und der Conjunktiva sind pigmentbildende Stellen (Dentritenzellen) vorhanden. Den Beweis dafür erbrachten Ramel in der Mundschleimhaut und Redslob in der Conjunktiva durch den positiven Ausfall der Dopareaktion, die als Indikator für die Anwesenheit und Wirksamkeit des pigmentbildenden Ferments (nicht des Pigments selber) gilt.

Über Naevi pigmentosi an der Schleimhaut findet man aber in der Literatur kaum etwas Sicheres, wenn man von den öfters beschriebenen conjunktivalen Naevi absieht (vgl. Löhlein, Duclos, Mawas).

A. Wolff schreibt in seinem Lehrbuch, dass die Naevi sowohl an Schleimhäuten wie an sämtlichen Stellen der Haut auftreten können. Nach Lesser können sich die flachen Naevi an allen Körperstellen lokalisieren; auch auf den Übergangsstellen zwischen Haut und Schleimhaut, auf dem Lippenrot und auf der Glans penis kommen sie nicht selten vor. Die gleichen Angaben finden sich in Riecke's Lehrbuch. Nach Borst werden angeborene Pigmentflecken ausser auf der Haut auch selten in der Sklera und Conjunktiva, ferner in den Meningen, im Gehirn und Rückenmark, in der Pars prostatica urethrae beobachtet.

Bezüglich der Pigmentierung gesunder Wangenschleimhaut bestehen noch Unsicherheiten. G. Kaiserling hat sie nur ein einziges Mal gesehen und nach der Probeexzision die klinischerseits bestrittene Diagnose Melanosarkom gestellt. Später bekam der Patient gewaltige Metastasen in den Kiefer- und Halslymphknoten. Mikroskopisch fanden sich die sogenannten Naevuszellen mit und ohne Pigment, alveolarer Bau und Pigmentierung der bindegewebigen Stromazellen. Sonst sind sie bei Zigeunern (Mollow, Pichler)

und Negern (Bonnet, Katz) gefunden worden. Pichler sieht sie als Folge des Tabakkauens an, da nebenher Leukoplakie bestand.

In dem Lehrbuche der Haut- und Geschlechtskrankheiten von Zieler-Jakobi ist das Vorkommen der Naevi als Lentigines an der Schleimhaut erwähnt. Die Lentigines stellen punktförmige bis linsengrosse, nur ausnahmsweise grössere Flecken dar, die am häufigsten im Gesicht (auch im Lippenrot, selten an der Mundschleimhaut) und weniger am übrigen Körper sich finden und oft leicht erhaben sind. Bei den flachsten Formen ist vielleicht nur eine stärkere Pigmentanhäufung in der Oberhaut und dem Papillarkörper nachweisbar. Alle grösseren zeigen aber daneben auch noch Naevuszellenanhäufung in der Lederhaut bzw. im Papillarkörper und stellen damit den Übergang dar zu den weichen, pigmentierten Naevi. Bei älteren Leuten wachsen diese Linsenflecken nicht so selten. Dieses Wachstum beruht zuweilen auf karzinomatöser Umwandlung.

In der Sitzung vom 7. Februar 1911 der New-Yorker Sektion für Dermatologie stellte Williams einen Fall von Naevus unius lateralis der Zunge vor. Das Mädchen hatte einen linksseitigen Naevus: Stirne, Gesicht, und was besonders zu erwähnen ist, die ganze linke Zungenhälfte wurden von dem Naevus betroffen. Ein zweiter Fall wurde in der Sitzung vom 20. März 1924 der Wiener Dermatologischen Gesellschaft demonstriert. Bei einem jungen Burschen fand Kerl einen Schleimhautnaevus an der Gingiva. Die Veränderung, die sich auch bei einem Bruder des Patienten finden soll, hat sich erst in den letzten Jahren entwickelt.

Ausserdem fand ich in der Literatur noch zwei Fälle beschrieben. Bhatavadekar fand bei einem Neger: 1. Einen ausgedehnten Pigmentnaevus, der sich von der Mittellinie der linken Brusthälfte bis zur Mittellinie seines Rückens erstreckte und dessen Rand von Haaren eingesäumt war. Einzelne weisse Haare waren auch über den ganzen Naevus ausgestreut. 2. Zwanzig behaarte Naevi. 3. Etwa über 200 über den ganzen Körper zerstreute kleine Naevi. 4. Eine kleine Zahl von Pigmentflecken an der Handfläche und der Schleimhaut des harten Gaumens, die aber nicht histologisch untersucht wurden.

Weiter berichtet A. Foerster von einem Fall, der für Pigmentnaevi der Mundschleimhant von Interesse ist:

Anamnese: K. M., 17 Jahre alt, niemals krank gewesen, Eltern und Geschwister gesund. Vater und eine Schwester haben starke Sommersprossen. Mutter gibt an, dass das Kind mit einem hellbraunen Fleck auf der linken Wange geboren wurde, sonst sei nichts an der Haut aufgefallen. Im dritten Lebensjahr seien über den ganzen Körper dunkle Pigmentierungen aufgetreten, die im Gesicht, an den Beinen und am Vorderarm stärker hervortraten.

Befund: Gut entwickeltes, gesundes Mädchen, in gutem Ernährungs- und Kräftezustand. Haare von dunkler Farbe. Innere Organe bieten keinen von der Norm abweichenden Befund. Mundschleimhaut: Die Wangenschleimhaut zeigt rechts mehr als links blauschwarze Verfärbungen, die die Grösse einer Linse erreichen und sich nicht über das Niveau erheben. Die gleiche Veränderung bietet der harte Gaumen, wo die Flecken kleiner sind. Der weiche Gaumen und die Schleimhaut des inneren Lippensaumes zeigen ebenfalls dunkle Pigmentierungen. Haut: Auf der linken Wange besteht eine bohnengrosse Verfärbung der Haut, die einem Café-au-lait-Fleck gleicht; ausserdem ist das ganze Gesicht eingenommen von einer dichtstehenden Aussaat allerfeinster, punktförmiger bis linsengrosser hell- und dunkelbrauner bis blauschwarzer Pigmentierungen, die um den Mund in ihrer Zahl und Dichte zunehmen. Auf den Lippen erscheinen diese Pigmentierungen fast schwarz. Der Hals zeigt ebenfalls allerfeinste Pigmentierung; eine dichtere Anordnung besteht wieder auf dem Nacken. Der ganze Stamm ist besät von den kleinsten, fast staubförmigen Pigmentierungen, bald heller, bald dunkler in ihrem Aussehen. Gleiches zeigen die unteren Extremitäten. Diese Fleckungen sind niemals grösser als eine Erbse, sie sind formverschieden und ihr Rand sieht oft gefranst aus. Das gleiche wie an den unteren Extremitäten sieht man an den Armen, und hier sind es insbesondere die Vorderarme, Handrücken und Fingerspitzen. Selbst die Hohlhand zeigt gleiche Veränderung. Alle diese Erscheinungen sind konstant seit dem dritten Lebensjahr; keine der Verfärbungen erhebt sich über das Niveau der Haut.

Histologische Untersuchung: Der Aufbau der Hautschichten bietet ein ganz normales Bild, keine Verbreiterung der Epidermis, keine Störung im biologischen Ablauf des Verhornungsprozesses ist vorhanden. Das Unterhautgewebe ist in Form und Entwicklung überall gleichmässig, ohne Durchsetzung von Zellherden oder sonstigen Gewebsbestandteilen, die auf eine abgelaufene Entzündung hinweisen. Schwund der elastischen Fasern ist nicht vorhanden.

Die Basalschicht ist eingenommen von hell- und dunkelbraunem staubförmigem Pigment. Ausser im Stratum basale ist es auch im Stratum spinosum, es erstreckt sich sogar bis zum Stratum granulosum und ist in der Hornschicht vorhanden, wo es mit den Hornmassen abgestossen wird. Die Spalten und Lücken zwischen den Retezellen sind an einigen Stellen mit freiem Pigment angefüllt; ab und zu ist es in Zellen aufgenommen, die als Langerhans'sche Figuren bekannt sind. Im Unterhautgewebe der Epidermis, zum Teil anliegend, befinden sich mit Pigment beladene spindelförmige Zellen. Ihre Pigmentkörner sind gröber als die in der Epidermis, sie sind in grösserer Zahl vorhanden. Gleiche Zellarten liegen den Gefässen an, einzelne Adventitiazellen sind mit Pigment beladen. Ausser diesen Chromatophoren sieht man noch einige Zellen tiefer im Mesenchym liegend, die in keiner direkten Verbindung mit der Oberfläche stehen. Es handelt sich wahrscheinlich um Melanoblasten. Die Pigmentierung der Mundschleimhaut zeigt im wesentlichen gleiche histologische Veränderung wie die Haut. Auch hier ist die Basalschicht mit Pigment beladen, an manchen Stellen in excessiver Form. In höheren Zellschichten sind keine Farbkörner; dagegen ist das Unterhautgewebe ebenso wie bei der Haut mit Chromatophoren und Melanoblasten durchsetzt.

Es kann keinem Zweifel unterliegen, dass es sich um Melanin handelt. Die histologische und chemische Reaktion ergeben die für Melanin bekannten charakteristischen Eigentümlichkeiten.

Nach diesem histologischen Befund, verbunden mit dem klinischen Bilde, handelt es sich anscheinend um Naevi spili der Haut und Mundschleimhaut. Fragt man sich, wie es zu dieser ungewöhnlichen excessiven Naevusbildung kommt, so könnte man an eine Rassenkreuzung denken. Sowohl die Verfärbung der Mund-

schleimhaut als auch der Haut selbst weisen darauf hin. Nach Adachi findet man bei Weissen nie Pigmentflecken der Vola manus, sondern nur bei Negern, in diesem Falle besteht dieselbe in Form bläulicher Fleckung. Auch histologisch bietet sich eine Übereinstimmung der Haut mit der Negerhaut. Kyrle sagt: ist die Epidermis bis zum Stratum granulosum melaninhaltig, so dient als Typ hierfür die Negerhaut, und dies ist, wie oben beschrieben, bei uns der Fall.

Anamnestisch ist aber in der Familie nichts zu erheben, was auf irgend eine Vererbung deuten könnte. Somit muss man daran denken, dass es sich um eine Hautanomalie, etwa eine Rückbildungserscheinung handelt. Solche atavistische Erscheinungen an der Haut des Menschen sind des öfteren beobachtet. Hier sei an den Mongolenfleck bei Europäern erinnert, Flecke mehr oder minder ausgedehnt von schieferblauer Farbe und von verschiedener Form und Grösse, oder an das Spitzen-Pigment bei Kindern, worauf Thomas aufmerksam macht.

Nun ist aber in dem Foerster'schen Fall die Diagnose Naevus unsicher, ja unwahrscheinlich. Siemens hat nämlich bei mehreren Mitgliedern einer Familie Pigmentflecken mit ganz den gleichen klinischen Eigentümlichkeiten beobachtet und dabei zeigte es sich, dass es sich um Pigmentflecke handelt, die mit den Sommersprossen weitgehend übereinstimmen. Sie treten im gleichen Alter auf (Statistik von Siemens), sie gehen in den zwanziger Jahren stellenweise wieder zurück, sie treten im Sommer deutlicher hervor, sie haben die gleiche charakteristische unregelmässig eckige Form und dieselbe ungleichmässige Färbung. Allerdings sind sie ungewöhnlich dunkel und auch relativ klein, doch entspricht das ganz unseren sonstigen Erfahrungen von den Sommersprossen, welche uns lehren, dass bei Leuten mit brünetter Haut die Sommersprossen an Pigmentgehalt zu-, und dass sie mit zunehmendem Pigmentgehalt an durchschnittlicher Grösse abnehmen (vgl. Siemens a. a. O.). Die Patienten von Siemens fallen aber ebenso wie bei dem Fall von Foerster durch ausgesprochenen brünetten Typus, besonders durch brünette Hautfarbe auf. Weiterhin sind die Flecken offenbar niemals erhaben und sie zeigen histologisch keine Naevus-

zellen, sondern wie die Sommersprossen lediglich eine Vermehrung des Pigments bezw. der Pigmentzellen im Epidermis und Kutis. Schliesslich zeigt das familiäre Auftreten der Fälle von Siemens, dass sie sich auch ätiologisch, so wie die Sommersprossen verhalten (Hammer, Meirowsky, Siemens), während eine derartige familiäre Häufung bei den eigentlichen Naevi bekanntlich im allgemeinen ja gerade nicht vorkommt. Schliesslich entspricht auch die Lokalisation im grossen betrachtet ganz derjenigen, die wir bei den Sommersprossen gewöhnt sind: befallen sind vor allem frei getragene Körperstellen. So scheint hier also gar keine Naevusbildung vorzuliegen, sondern eine besondere Form von Sommersprossen, die sich von allen gewöhnlichen Epheliden besonders durch die inverse Lokalisation mit Beteiligung der Palmae und der Schleimhaut unterscheiden.

Noch viel zweifelhafter sind aber die von uns aufgefundenen oben erwähnten Demonstrationsfälle, denn die Autoren haben ihren Befund nicht näher definiert in Bezug auf die Art der Naevi: ob Pigmentnaevi oder Naevi flammei. Letztere Art von Naevi kommt jedoch bekanntlich gar nicht selten an der Schleimhaut vor, besonders wenn ein Naevus flammeus der umgebenden Hautpartien vorhanden ist.

Es bleibt also als pigmentierter Naevus der Mundschleimhaut allein der Fall von Bhatavadekar übrig, bei dem es sich aber um Pigmentflecke bei einem Neger handelte, die nicht histologisch untersucht wurden. Ein pigmentierter Naevus der Mundschleimhaut scheint also noch nie beschrieben worden zu sein, und es dürfte deshalb ein Fall dieser Art, den mir Herr Prof. Siemens zur Verfügung stellte, von Interesse sein.

Anamnese: Patient R. W., 30 Jahre alt, Schreiner. Vater und Mutter sind an Lungentuberkulose gestorben. Patient hat drei Geschwister, davon ist eines nervenleidend.

Frühere Krankheiten des Patienten: Scharlach, Masern, Malaria und öfters Magenbeschwerden. Eine Septumoperation wurde bei ihm vorgenommen. Im November 1927 war der Patient in der med. Poliklinik in Behandlung wegen Kopfschmerzen. Es wurde die Diagnose susp. tuberc. pulm. gestellt. Am Zahnfleisch wurde

ein dunkler Fleck festgestellt. Patient entsinnt sich, dass diese Veränderung ihm schon seit einigen Jahren aufgefallen ist; sie macht ihm keine Beschwerden.

Befund: Mässig entwickelter Mann von blasser Haut- und Schleimhautfarbe. Appetit und Schlaf sind schlecht. Leichte Dämpfung an der Lungenspitze. Milz wenig vergrössert. Andere innere Organe zeigen keine Veränderung. Im Urin weder Alb. noch Sacch. Wa-R: o. An der Gingiva: teils, besonders im Zentrum, bläulichschwarzer, teils mehr brauner, gut linsengrosser Fleck von unregelmässiger Form auf der Schleimhaut des Zahnfleisches dicht oberhalb der rechten oberen Incisivus I. Der Fleck ist nicht deutlich erhaben, das Oberflächenrelief nicht verändert, die Schleimhaut an der Stelle des Fleckes aber leicht mazeriert.

Histologischer Befund: Epidermis stark verbreitert mit lang ausgezogenen und geschlängelten, daher teilweise quer getroffenen Reteleisten und Papillen. In der Basalschicht stellenweise grosser Pigmentreichtum; bald ist eine Reteleistenspitze, bald sind nur Teile von ihr, z. B. nur die Mitte, hyperpigmentiert. In der Cutis keine Veränderungen. Also: Akanthom mit merkwürdig unregelmässig verteilter Hyperpigmentation der Basalschicht.

Zusammenfassend handelt es sich also um einen seit Jahren (vielleicht seit Geburt?) unverändert bestehenden linsengrossen, teils braunen, teils blauen Pigmentfleck des Zahnfleisches, der sich histologisch als ein Akanthom mit herdweise hyperpigmentierter Basalschicht erweist, und der, soweit wir die Literatur einsehen konnten, ein Unikum darstellt.

Am Schlusse dieser Arbeit ist es meine angenehme Pflicht, Herrn Geh. Rat Prof. Dr. von Zumbusch für die gütige Überlassung des Themas und Herrn Prof. Dr. Siemens für die Zuweisung des Falles und die gütige Übernahme des Referats sowie für die liebenswürdige Unterstützung bei Abfassung dieser Arbeit meinen ergebensten Dank auszusprechen.

Literatur.

1. Bhatavadekar: An interesting case of naevus, Indian med. gaz. Bd. 60, Nr. 10, S. 479. (Ref. Ztr. f. Haut Bd. 19, S. 391.)
2. Bloch: Die Dopareaktion. Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten von Jadassohn Bd. I, 1.
3. Borst: Naevus pigmentosis. Path. Anatomie von L. Aschoff, Bd. 1, S. 695.
4. Duclos und Mawas: Beitrag zum Studium der Naevi der Conjunktiva Ztr. für Haut. Bd. 20, S. 62.
5. Foerster: Naevi spili an der Schleimhaut. Dermat. Wochenschrift Bd. 83, Nr. 39, S. 1435.
6. Graupe Herbert: Die Pigmentierung der Mundhöhle. Breslau 1925.
7. Kaiserling: Path. der Mundhöhle. Handbuch von O. Lubarsch — F. Henke, Bd. IV, 2.
8. Kerl: Schleimhautnaevus. Ztr. für Haut. Bd. 13, S. 40.
9. Lesser: Lehrbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten 1892.
10. Löhlein: Naevus der Conjunktiva. Handbuch der spez. path. Anatomie und Histologie von O. Lubarsch — F. Henke Bd. XI, 1.
11. Riecke: Lehrbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten 1923.
12. Siemens: Zur Kenntnis der Epheliden. Archiv für Dermat. Bd. 147, 210. 1924.
13. Siemens: Zur klinischen und ätiologischen Analyse und Systematik kleinfleckiger Pigmentierungen, nebst Beschreibung einer besonderen Form von Epheliden. Dermat. Wochenschrift Bd. LIII 1828, S. 575.
14. Williams: Naevus unius lateralis. Archiv für Derm. Bd. 112, S. 550.
15. Wolff: Lehrbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten 1893.

Lebenslauf.

Verfasser, am 20. November 1901 zu El-Ehraz in Ägypten geboren. Besuchte die Volksschule bis 1913, die Primär-Schule bis 1917 und die Sekundärschule bis 1922. Im Winterhalbjahr begann ich mein medizinisches Studium an der Universität Heidelberg, wo ich meine ärztliche Vorprüfung im November 1925 bestand. In Heidelberg habe ich noch das Winterhalbjahr 1925/26 studiert. Ich setzte mein Studium an der Universität München fort und habe, nach der neuen Ordnung vom Juli 1924, am 18. Dezember 1928 mein Staatsexamen bestanden. Seit 2. Januar 1929 bin ich als Volontärarzt an der Universitäts-Augenklinik tätig.